

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

ABSTRACT
FOR JP 2473530

(11)Publication number : 05-247308
(43)Date of publication of application : 24.09.1993

(51)Int. Cl. C08L 33/02
A61K 9/08
A61K 47/32

(21)Application number : 04-325171 (71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 04.12.1992 (72)Inventor : KAWASHIMA YOICHI
KUWANO MITSUAKI

(30)Priority

Priority number 03330910 Priority date 13.12.1991 Priority country JP

(54) CARBOXYVINYL POLYMER CAPABLE OF EXHIBITING NEWTONIAN VISCOSITY

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a carboxyvinyl polymer, having a low viscosity, suitable as a base for eye drop liquids and capable of exhibiting a Newtonian viscosity by subjecting a carboxyvinyl polymer exhibiting a non-Newtonian viscosity to shearing treatment in an aqueous solution.

CONSTITUTION: (A) The objective carboxyvinyl polymer is obtained by subjecting an aqueous solution of a carboxyvinyl polymer (a water-soluble acrylic acid copolymer crosslinked with various crosslinking agents such as polyallyl sucrose) to shearing treatment with an ultrasonic irradiator, a high-pressure homogenizer, a high-speed stirrer, etc. This polymer has ≤ 0.5 dyne/cm² yield value, a nearly linear relation between the shearing stress and the shearing rate and 20000-500000 molecular weight. (B) A base for eye drop liquids comprises 0.1-5% (wt./vol.) carboxyvinyl polymer obtained in (A) in a base, has < 1000 cP viscosity and is capable of providing the eye drop liquids, having a low viscosity and good medicine absorbability.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2873530号

(45) 発行日 平成11年(1999) 3月24日

(24) 登録日 平成11年(1999) 1月14日

(51) Int. Cl.⁴
A 6 1 K 9/08
47/32
C 0 8 L 33/02

識別記号

P I

A 6 1 K 9/08
47/32
C 0 8 L 33/02

V
N

請求項の数 6 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平4-325171

(22) 出願日 平成4年(1992)12月4日

(65) 公開番号 特開平5-247908

(43) 公開日 平成5年(1993)9月24日

特許請求日 平成8年(1996)1月25日

(31) 優先権主張番号 特願平3-330910

(32) 優先日 平3(1991)12月13日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番
19号

(72) 発明者 河崎 祥一

京都市西京区大塚野西境谷町3丁目8番
54号

(72) 発明者 桑野 光明

大阪府豊中市旭丘1番22-401

(74) 代理人 弁理士 岸本 稔之助 (外3名)

審査官 川上 美穂

(56) 参考文献 特開 昭57-34101 (J P, A)

特開 昭60-55002 (J P, A)

特開 昭60-36952 (J P, A)

特公 昭51-42308 (J P, B 1)

最末页に続く

(54) 【発明の名称】 ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマー含有点眼液基剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを含有する点眼液用基剤。

【請求項2】 ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーの含有量が0.1～5% (W/V) である請求項第1項記載の基剤。

【請求項3】 粘度が1000 cP未満である請求項第1項記載の基剤。

【請求項4】 ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーおよび薬物を配合し、薬物の吸収促進効果を有する点眼液。

【請求項5】 ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーの配合量が0.1～5% (W/V) である請求項第4項記載の点眼液。

【請求項6】 粘度が1000 cP未満である請求項第

2

4項記載の点眼液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを配合した点眼液に関する。

【0002】

【従来の技術】 カルボキシビニルポリマーはアクリル酸を主としこれに少量のポリアリルシクロースなど種々の架橋剤で架橋した水溶性の共重合体である。分子重量範囲では100万から300万、粘度範囲では1%の水溶液で3000～7000 cP (アメリカ薬局方のカーボマー910の粘度規格) のように低粘度のものから、0.2%の水溶液で1500～50000 cP (日本薬局方外医薬品成分規格の粘度規格) のように高粘度を示すものまで、いろいろな種類のカルボキシビニルポリマ

(2)

特許2873530

3

一が化粧品用、医薬用、化学工業用等の分野に用いられている。

【0003】これらのカルボキシビニルポリマーの特徴は、高い降伏値を有する非ニュートン型粘性を示すことにある。すなわち、少ない添加量でも非常に高い粘度が得られるという特徴がある。ここで、降伏値とは溶液の粘度を回転粘度計で測定したとき、ずり速度が0でのずり応力の値をいう。

【0004】カルボキシビニルポリマーを眼科領域に適用したものとしては、薬物の徐放化を目的として点眼液に配合したものが既に知られている（特開昭54-67021、特開昭54-110312号、特開平2-503201号公報参照）。カルボキシビニルポリマーを水溶液とするとゲル状になり高い粘度を持つものとなる。その高粘度によりゲルは角膜上に長時間滞留することができ、そのゲルが少しずつ崩壊することにより薬物が徐放化するものと考えられている。従って、上記記載の技術もその粘度が1000cP以上に限定されており、この高い粘度が徐放化作用のために必要であると考えられていた。

【0005】以上のように、従来技術の特徴は少ない添加量でも高い粘度が得られる非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーの特性を活用することにある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従来の非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを点眼液に適用すると、徐放効果が得られるという利点があるが、粘度が高すぎるという欠点もある。点眼液はその粘度が高くなると異物感が生じることから、粘度はできるだけ低いものが好ましく、特に、10000cP以上では眼軟膏状となるため、点眼瓶より一定量点眼することはもちろん患者自身で点眼することが困難となり、医者によって結膜嚢内に塗布してもらう必要が出てくる。

【0007】また、1000cP以上の粘度の高い点眼液を製造する場合、溶液中に気泡が噛んで脱気しにくいことや過熱滅菌できない等、困難な点がいくつか生じる。

【0008】従って、使用上の便宜や製造上の問題を考えると、点眼液の粘度は1000cP未満が望ましい。

【0009】この問題の解決方法の一つとしては、配合するカルボキシビニルポリマーの量を極端に減らして1000cP未満とすることが考えられる。公知のカルボキシビニルポリマーの濃度と粘度との関係を図1に示す。しかしながら、この方法では粘度の問題は解決するものの、図1から明らかなようにカルボキシビニルポリマーは極めて低い濃度でしか配合できずその配合効果も消失する。

【0010】また、公知技術には開示されていないものの、カルボキシビニルポリマーの効果として薬物の吸収

4

促進効果が期待され、カルボキシビニルポリマーの新しい効果の研究が望まれている。しかし、極端に低い配合量ではその効果は期待できず、新しいタイプのカルボキシビニルポリマーの開発が望まれている。

【0011】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者等は配合量を極端に減少させなくても低い粘度の点眼液が得られるカルボキシビニルポリマーを鋭意検討した。その結果、小さな降伏値を有し、ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを見い出すことに成功し、そのニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを用いることにより、配合効果を発現しうる濃度を保持しつつ、1000cP未満の低粘度の点眼液ができることを見い出した。

【0012】まず、本発明者等はニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーの製造方法について検討を行なったところ、非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマー水溶液を超音波照射装置等で剪断処理することにより、ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーが得られることを見い出した。

【0013】次に、このようにして得られたニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマー（以下、N-CVPとする）を点眼液に配合して薬物の吸収を調べたところ、優れた薬物の吸収促進効果を有することがわかった。

【0014】すなわち、本発明は、N-CVPを含有する点眼液用基剤に関する発明である。N-CVPの降伏値は好ましくは0.5dyn/cm²以下である。N-CVPのずり応力とずり速度との間にはほぼ直線関係がある。N-CVPの分子量は好ましくは2万から50万である。

【0015】N-CVPは、非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを水溶液中で剪断処理することにより製造される。剪断処理は超音波照射装置、高圧ホモジナイザー、高速攪拌機などで実施される。

【0016】N-CVPの点眼液基剤への含有量は好ましくは0.1～5%（W/V）である。この製剤の粘度は好ましくは1000cP未満である。

【0017】本発明で用いられるN-CVPとはポリアリルシュクロース、ポリアリルペンタエリスリトールなどのポリアルケニルポリエーテル、ジビニルグリコールやジビニルベンゼンなどの二官能性架橋剤、ジオレフィン性非親水性高分子等の架橋剤で架橋されたアクリル酸の共重合体であり、回転粘度計を用いてN-CVPの水溶液の粘度の測定を行なった時、小さな降伏値、好ましくは0.5dyn/cm²以下の小さな降伏値を有し、ずり応力とずり速度との間にはほぼ直線関係が得られるものを言う。

【0018】本発明に用いられるN-CVPの特徴は、小さな降伏値を有し、ずり応力とずり速度の間にはほぼ直

(3)

特許2873530

5

根関係が得られることにおいて、分子重には直接関係しないが、参考として極限粘度の値から分子重を推算することもできる。N-CVPの分子重は原料として用いる公知の非ニュートン型のカルボキシビニルポリマーの約5分の1から約50分の1になっており、約2万から約50万の範囲であると推定される。

【0019】N-CVP配合点眼液は、抗菌剤、眼内腫瘍剤、抗白内障剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、診断用剤等ほとんど全ての領域に適用できる。また、薬物の種類によって制限されることはなく、従来の非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーと同様、眼科領域に用いられる薬物に幅広く応用できるものである。

【0020】本発明に用いられるN-CVPの調製法としては、グッドリッチケミカル社や和光純薬工業（株）からカーボール910、934、934P、940、941、976、ハイビスワコー103、104、105、204、304等の名称で販売されている非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーを水溶液中で超音波照射装置、マントンゴーリンやマイクロフルイダイザーなどの高圧ホモナイザーまたは高速攪拌機といったような剪断力を有する機器を用いて処理することにより、ニュートン型の粘性のものに変える方法などが挙げられる。

【0021】詳細については粘度の測定項で示すが、非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーがその特徴である大きい降伏値を示すのに対して、本発明に用いられるN-CVPは降伏値が非常に小さな値をとり、その溶液の粘度は著しく減少した。

【0022】このN-CVPを用いて点眼液を調製すると、溶液中に気泡が噛むことが少なく、従来のカルボキシビニルポリマーでは全く不可能であったる過滅菌も可能となるため、従来から知られているカルボキシビニルポリマー配合点眼液に比べ点眼液の製造が非常に容易になった。

【0023】また、このN-CVP配合点眼液であれば、粘度が低いことから患者自身で容易に点眼でき、かつ点眼後より一定量点眼できる利点を有している。

【0024】次に、N-CVPの効果を調べるために、ウサギにN-CVPを使用した本発明製剤と、対照としてN-CVPを除いた製剤を点眼して、薬物の吸収を比較した。詳細なデータについては吸収実験の項で示すが、本発明製剤の組織濃度曲線下面積は対照製剤と比較して明らかに大きいことから、本発明のN-CVPが優れた吸収促進作用を有することが明らかとなった。すなわち、N-CVPは薬物の吸収促進することにより、薬物の組織内濃度を高めることができ、吸収性の悪い薬物の吸収を改良することはもちろん、薬物の投与量や投与回数を減らす効果も有するものである。

【0025】本発明点眼液の調製方法としては、N-CVPを用いて常法により調製すればよく、例えば、滅菌

6

精製水に薬物とN-CVPを加え、最後に水酸化ナトリウムや希塩酸のようなpH調整剤を用いてpHを調整することにより本発明製剤が得られる。このとき、必要に応じて、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン等の浸透圧調節剤、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等の緩衝剤、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、ソルビン酸等の防腐剤などを加えてもよい。

【0026】また、非ニュートン型粘性を示すカルボキシビニルポリマーの水溶液を剪断処理してN-CVPとした後、N-CVPを単離することなく、それに各種の添加剤を加えてもよい。

【0027】本発明製剤のpHは通常点眼液として使用される範囲であれば特に制限はないが、3～8が好ましい。また、本発明製剤で使用されるN-CVPの量は点眼液の粘度が1000cP以下となるように配合すればよく、pHや製造方法によって若干異なるものの、0.1～5%が好ましく、より好ましくは0.1～2%である。

【0028】以下に、実施例としてN-CVPの調製法と点眼液の製造例を示す。

【0029】

【実施例】

1. N-CVPの調製方法

調製例1

和光純薬工業（株）製のハイビスワコー105（1.0g）に水（100ml）を加えて水溶液とした後、ブルー型の超音波発生装置（発振周波数：20kHz）を用いて9分間超音波処理を行なった。

【0030】次にこの溶液を凍結乾燥し、N-CVP（定量的）を得た。

【0031】上記と同様の方法により、市販のカルボキシビニルポリマーを用い、超音波照射の時間を変えることにより種々の降伏値を持ったN-CVPを得た。

【0032】調製例2

グッドリッチケミカル社製のカーボール976（1.0g）に水（100ml）を加えて水溶液とした後、高速攪拌機（回転数：10000rpm）を用いて30分間攪拌した。

【0033】次にこの溶液を凍結乾燥し、N-CVP（定量的）を得た。

【0034】上記と同様の方法により、市販のカルボキシビニルポリマーを用い、攪拌時間を変えることにより種々の降伏値を持ったN-CVPを得た。

【0035】2. 粘度の測定

調製例1のN-CVPの性質を明らかにするために0.2%水溶液をpH7.0に調整した後、回転粘度計であるRotovisco CV20型粘度計（HAKE社製）を用い25℃で粘度の測定を行なった。比較のため、従来のカルボキシビニルポリマーの代表例として和

(4)

特許2873530

7

光純薬工業(株)製のハイビスワコー105を同様の条件で測定した。

【0036】図2に示すように、ハイビスワコー105では約 52 dyn/cm^2 の高い降伏値(ずり速度0でのずり応力の値)を有し、ずり応力とずり速度との間に曲線関係を示す非ニュートン型の粘性を示した。

【0037】一方、図3に示すように調製例1のN-CVPでは降伏値が 0.02 dyn/cm^2 と小さな値を示し、ずり応力とずり速度との間に直線関係が得られたことから、N-CVPがニュートン型粘性であることが明らかとなった。また、ずり速度が $1.92 (1/s)$ での粘度の値は調製例1のN-CVPでは6 cPとなり、ハイビスワコー105の4700 cPに比べて著しく低い粘度を示した。

【0038】このように、非ニュートン型粘性のカルボキシビニルポリマーをニュートン型の粘性に変えたことにより、非ニュートン型カルボキシビニルポリマーの特徴であった高い降伏値が小さな値となり、溶液の粘度を著しく減少させることができた。

【0039】3. 分子量の測定
高分子の極限粘度 $[\eta]$ と分子量(M)の間には下記式1で示される関係がある。

【0040】 $[\eta] = KM^\alpha$

[式中、Kと α は経験的定数。]

処方1-1 100ml中

カーボボール976(グッドリッチケミカル社)	1.3g
フルオレセインナトリウム	0.01g
塩化ナトリウム	0.9g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0046】製法

カーボボール976を滅菌精製水に溶解した後、水酸化ナトリウムを用いてpHを4.3に調節した。次に、ブルー型の超音波照射装置(発振周波数:20kHz)を用いて5分間超音波処理することによりニュートン型の粘性にした。最後にフルオレセインナトリウムと塩化ナトリウムを加えて調製した。Rotovisco C※

処方1-2 100ml中(粘度 20 cP)

カーボボール976(グッドリッチケミカル社)	0.1g
フルオレセインナトリウム	0.01g
塩化ナトリウム	0.9g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0049】

処方1-3 100ml中(粘度 400 cP)

カーボボール976(グッドリッチケミカル社)	2.0g
フルオレセインナトリウム	0.01g
塩化ナトリウム	0.9g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

8

*そこで、この式を用いてN-CVPの分子量を求めた。

【0041】まず、調製例1のN-CVPを0.9%塩化ナトリウム水溶液に0.08%(W/V)の濃度となるように溶解した。

【0042】次に、この溶液の粘度(η_1)をウペローテ型粘度計を用いて測定した。溶媒である0.9%塩化ナトリウム水溶液の粘度(η_2)も同様に測定した。これらの値より、比粘度 $\eta_3 = (\eta_1 / \eta_2) - 1$ を求め、次いで比粘度を溶質の濃度で割った値である還元粘度を極限粘度とした。比較のために、ハイビスワコー105についても同様の実験を行ない極限粘度を求めた。

【0043】このようにして求めた極限粘度とデキストランで求められている定数($K = 9.00 \times 10^{-4}$, $\alpha = 0.50$, 高分子化学 13, 20(1956)に記載)より計算された分子量はN-CVPで11万8千、ハイビスワコー105で160万であった。

【0044】この結果から、ハイビスワコー105を調製例1に従って切断処理することによって得られたN-CVPの分子量は、ハイビスワコー105の約14分の1になることがわかった。

【0045】4. 点眼液の製造例
製造例1

*V2.0型粘度型(HAAKE社製)を用い、25℃、ずり速度 $1.92 (1/s)$ の条件で粘度を測定した結果、260 cPであった。尚、以下に示す調剤の粘度は全てこの条件を用いて測定した。

【0047】処方1-1の製法と同様にして下記処方1-2の点眼液が得られる。

【0048】

(5)

特許2873530

9

10

【0050】製造例2

処方2-1 100ml中(粘度 500cP)

ハイビスワコー105 (和光純薬工業(株))	1.5g
リン酸ベタメタゾン	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
パラオキシ安息香酸エチル	0.008g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.004g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0051】製法

ハイビスワコー105を滅菌精製水に溶解した後、高速攪拌機(回転数:10000rpm、10分間)を用いてニュートン型の粘性にした。この溶液にリン酸ベタメタ

ゾン、塩化ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチルを加えた後、水酸化ナトリウムを加えpHを6.0に調節した。

【0052】製造例3

処方3-1 100ml中(粘度 15cP)

N-CVP	1.0g
ピレノキシシン	0.005g
塩化ナトリウム	0.9g
パラオキシ安息香酸エチル	0.008g
パラオキシ安息香酸ブチル	0.004g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0053】製法

調製例1で得たN-CVPを滅菌精製水に溶解し、ピレノキシシン、塩化ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチルを加えた後、水酸化ナ

トリウムを加えpHを6.0に調節した。

【0054】製造例3と同様の方法を用いて下記の処方の点眼液を得ることができる。

【0055】

処方3-2 100ml中(粘度 5cP)

N-CVP	0.2g
塩酸ピロカルピン	1.0g
塩化ナトリウム	0.6g
ソルビン酸	0.1g
リン酸水素ナトリウム	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

【0056】「吸収実験」本発明のN-CVPの効果을明らかにするため、ウサギを用いて点眼による薬物の吸収実験を行なった。

【0057】本発明製剤の例として処方1-1の点眼液をウサギの眼に点眼した後(1群5羽)1、2、3、4、6および8時間後の房水内のフルオレセイン濃度を蛍光分光光度計を用いて測定した。対照としては、製造★40

★例1の点眼液よりカルボキシビニルポリマーを除いたものを用いた。

【0058】各時間での房水中のフルオレセイン濃度を図4に示した。また、これらの値から求めた組織濃度曲線下面積(AUC)を表1に示した。

【0059】

【表1】

	AUC (ng · hr/ml)
本発明製剤(処方1-1)	282.9 ± 47.6
対照製剤	54.4 ± 5.2

図4と表1から明らかなように、N-CVP配合によって薬物の吸収は、N-CVPを含まない対照製剤よりも

5倍以上優れたものであった。

【0060】この結果は、本発明のN-CVPが優れた

(5)

特許2873530

11

薬物の吸収促進効果を有することを示すものである。

【0061】

【発明の効果】本発明は、薬剤中にN-CVPを含ませることによって、粘度が低く、薬物の吸収性のよい点眼液を提供できるという効果を有している。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は和光純薬工業のパンフレットに記載されていたグラフで、和光純薬工業で販売されているカルボキシビニルポリマーの濃度と粘度の関係を示したものである。縦軸は粘度（単位：cP）、横軸は濃度（単位：10

【図2】図2は回転粘度計を用いて、ハイビスワニー105の0.2%水溶液（pH7.0）のずり応力とずり速度を測定した結果を示したグラフである。縦軸はずり*

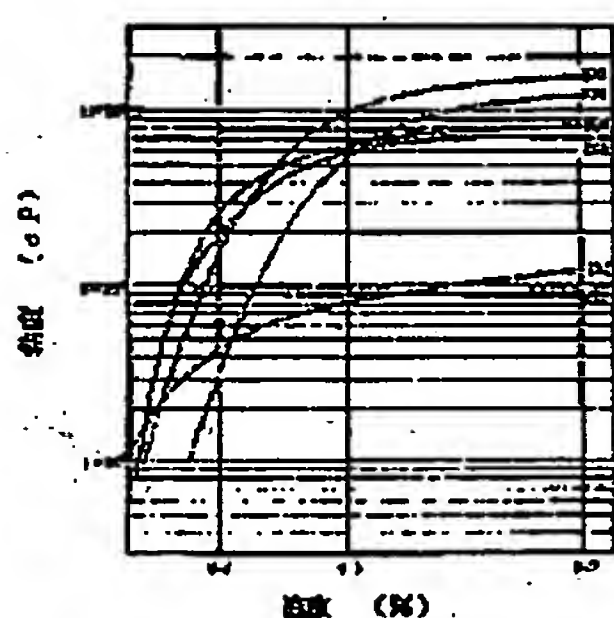
12

*応力（単位：dyn/cm²）、横軸はずり速度（1/s）を示す。

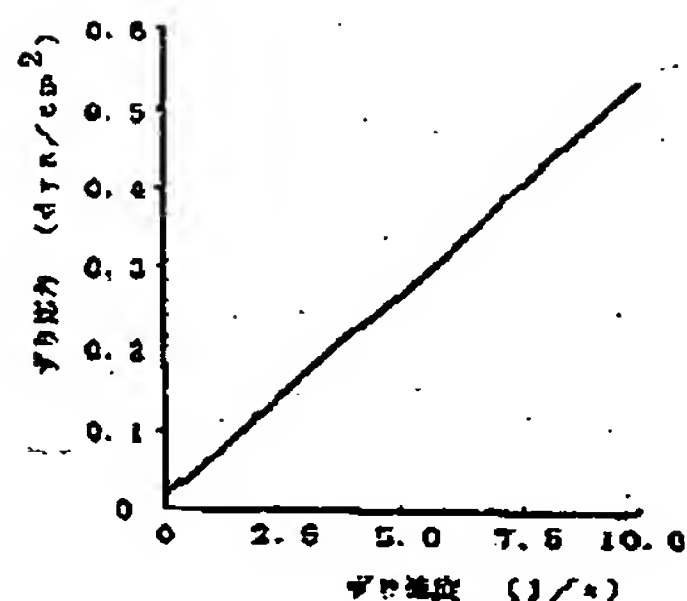
【図3】図3は回転粘度計を用いて、図製例1で得たN-CVPの0.2%水溶液（pH7.0）のずり応力とずり速度を測定した結果を示したグラフである。縦軸はずり応力（単位：dyn/cm²）、横軸はずり速度（1/s）を示す。

【図4】図4は本発明製剤と対照製剤をウサギに点眼後各時間における房水中でのフルオレセイン濃度を測定した結果を示すグラフである。縦軸は房水中のフルオレセイン濃度（ng/ml）、横軸は時間（hr）を示す。—■—は本発明製剤の結果を示し、—□—は対照製剤の結果を示す。

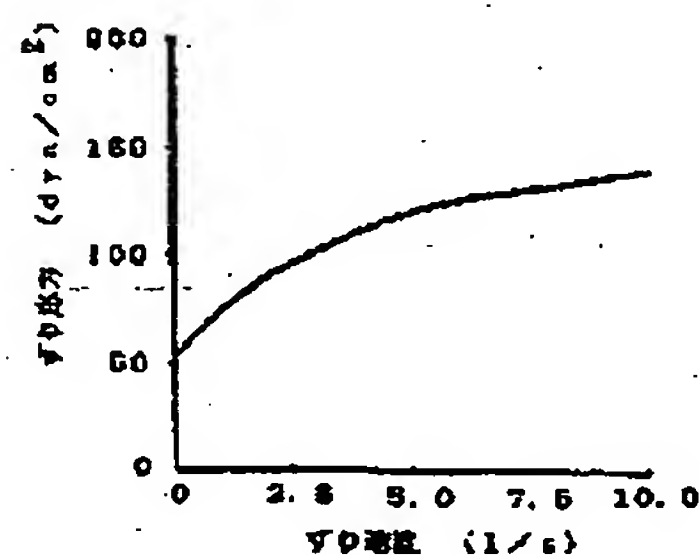
【図1】



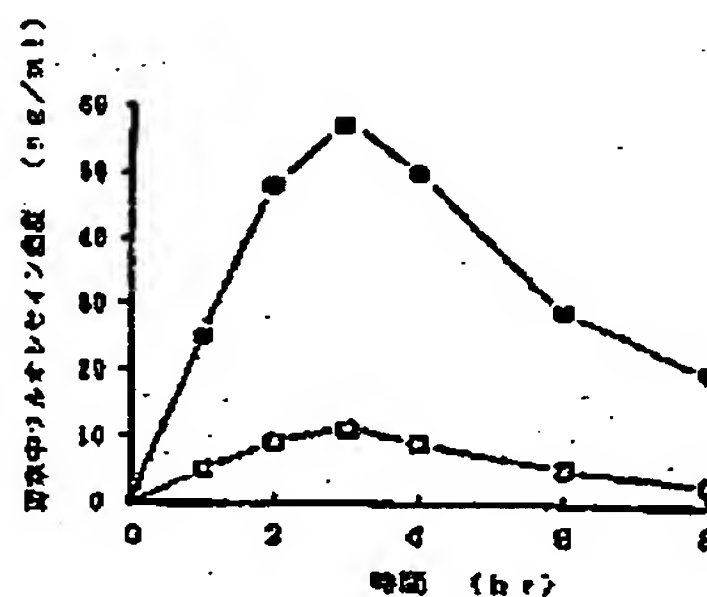
【図3】



【図2】



【図4】



(7)

特許2873530

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁴, DB名)

C08L 33/02

C08F 20/00 - 20/40

C08F 120/00 - 120/40

C08F 220/00 - 220/40

A61K 9/08, 47/30, 47/32